

氏 名	軸丸 美香
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第5496号
学位授与年月日	平成22年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位論文名	Effect of Starvation on the Survival of Male and Female Mice (カロリー制限下での雌雄生存戦略とその性差医学的意義)
論文審査委員	主 査 教 授 北川 誠一 副 査 教 授 切池 信夫 副 査 教 授 河田 則文

論文内容の要旨

絶食下では雄よりも雌のマウスが長く生存するが、その生物学的意味とメカニズムは不明である。極限の栄養制限下にある動物の生存に対する性差の意義と分子機構を明らかにする目的で、ICR系マウスを用いて種々の解析を行った。絶食下では体温が低下して筋肉量が減少するが、両変化は雄でより顕著であった。雄の生存期間はエストラジオール投与で延長し、雌では卵巣除去で短縮した。雄の血中エストロゲン濃度は低いが、雌では著明に高く、絶食下でも長期間維持された。体温維持には褐色脂肪細胞の脱共役タンパク UCP-1 が重要であるが、雌では絶食により UCP-1 陽性細胞が増加した。しかし、雄では低値のままであった。飢餓時にはケトン体が心臓や脳の主要なエネルギー源となる。本病態下では血中のケトン体が著明に増加するが、その増加度は雄よりも雌で高い。雌での血中濃度は卵巣除去で著明に低下し、雄ではエストロゲン投与により増加した。様々な解析により、飢餓時には脂肪組織から動員された脂肪酸が肝臓でケトン体に変換されて血中に輸送され、生存反応に不可欠な体温維持や脳心などのエネルギー代謝をサポートすること、およびこれら一連の反応がエストロゲンにより増強されることが判明した。雌雄マウスにおけるエネルギー代謝の著明な性差は、厳しい飢餓環境を生き抜いて遺伝子を継承するために獲得された生存戦略であることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

肥満やメタボリック症候群に加え、若い女性の低栄養病態も大きな社会問題となりつつあるが、これらを性差医学的に解析した研究は少ない。カロリー制限が多くの実験動物の寿命を延長することが報告され、ヒトでも類似の効果が期待されている。しかし、これらの実験におけるコントロール群は狭いケージ内で無制限に餌を与えられており、不自然な環境下での実験といえる。また、雌雄差の比較もなされていない。摂食が関与する疾患有病率にも性差が認められるが、その分子背景は不明である。

本研究は、絶食下の動物の生存能力とその性差の分子機構を解析し、低栄養病態改善の代謝制御基盤を確立する事を目的としている。解析の結果、絶食下では体温が低下して筋肉量が減少するが、これらの変化は生存期間の短い雄でより顕著であった。雌では体温維持に重要な褐色脂肪細胞の脱共役タンパク質 UCP-1 の発現が著明かつ特異的に増加した。この際、雄の血中エストロゲン濃度は低いが、雌では長期間高く維持されていた。絶食時の主要エネルギー源となる血中のケトン体は本病態下で著明に増加し、その増加度は雌で高かった。雄にエストラジオールを投与すると血中のケトン体が増加して生存期間が延長した。一方、卵巣を切除すると血中ケトン体の増加が減弱して生存期間が短縮した。過栄養のみならず、絶食もインスリン抵抗性を増強して脂肪肝を誘起すること、及びこれらの現象が著明な性差を示すことが判明した。誘導型 NO 合成酵素欠損マウスでは炎症反応が弱く、雌雄共に絶食時の生存期間が長い。絶食時には脂肪組織から動員された遊離脂肪酸が肝臓でケトン体に変換され、これが生存に不可欠な体温維持並びに脳や心臓などのエネルギー代謝をサポートすると同時に炎症反応を抑制すると考えられた。また、これら一連の反応がエストロゲンにより増強される機構が存在することが判明した。これらの所見は、絶食時にはエストロゲンが脂肪酸・ケトン体代謝を生存に有利な方向に制御すること、および絶食下では NO 依存性の炎症反応が寿命を短縮させる事を示唆している。

本研究は絶食下におけるエネルギー代謝の変化と生存能力を性差医学的に明らかにしたものであ

り、その医学的意義は大きい。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判断された。